云 南 植 物 研 究 1999，21（1）：121～124
Acta Botanica Yunnanica

紫菀活性酰胺研究*

邹 澄** 张荣平** 赵碧涛 敖 翔*** 郝小江 周 俊
（中国科学院昆明植物研究所植物化学开放实验室，昆明 650204）

摘要 从中药紫菀（*Aster tartaricus*）根中分离了一个有钙拮抗活性的酰胺类化合物。以 L－苯丙氨酸为起始原料，分别经苯甲酰化，甲酯化并还原，然后用 DCC 法缩合再乙酰化，合成了该化合物，证明其结构为N－(N－苯甲酰基－L－苯丙氨酰基)－O－乙酰基－L－苯丙氨醇。

关键词 紫菀，酰胺，钙拮抗活性，合成

分类号 Q 946

A Bioactive Amide from Roots of *Aster tartaricus*

ZOU Cheng ZHANG Rong－Ping ZHAO Bi－Tao AO Xiang HAO Xiao－Jiang ZHOU Jun
(*Laboratory of Phytochemistry*, *Kunming Institute of Botany*, *The Chinese Academy of Sciences*, Kunming 650204)

Abstract An amide having Casium－antagonist activity was isolated from *Aster tartaricus*. Its structure was determined as N－（N－benzoyl－L－phenylalanyl－）－O－actyl－L－phenylalanol by spectral methods and synthesis.

Key words *Aster tartaricus*, Amide, Ca^{2+} antagonist, Synthesis

从小红参（*Rubia yunnanensis*）及攀枝钩藤（*Uncaria scandens*）等植物中分离得到一些环肽及配糖体和具有钙拮抗活性的酰胺类成分（邹澄等，1992；Zou *et al*，1993；He *et al*，1993；何敏等，1993；张荣平等，1997；张荣平等，1998；邹澄等，1998）后。我们又对一些植物进行了筛选，发现中药紫菀的提取物经薄层层析再用强酸水解后有对茚三酮呈正反应的斑点，提示含环肽或酰胺类成分，故对其进行了化学研究，从中分离得到一酰胺化合物（I），经初步药理筛选发现该化合物有钙拮抗活性。

化合物 I，无色针晶，$C_{27}H_{28}N_2O_4$，FAB－MS（m/z），451［M＋Li］$^+$，467［M＋Na］$^+$，483［M＋K］$^+$，［α］$D^{24.2}$＝－39.36（C 0.47，$CHCl_3$），mp 185～187℃，红外光谱（$\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$）显示有酰胺（310，1653），酯（1720，125）和单取代苯（742，692），1H NMR 谱中发现有一个苯甲酰胺［δ 7.69（2H，d，J＝8.0Hz），7.50（1H，t，J＝8.0Hz），7.42（2H，t，J＝8.0Hz）］，1 个乙酰基［δ 2.00（3H，s）］，10 个芳环质子［δ 7.0～7.3（10H，m）］，两个化学位移可变的酰胺上质子［δ 6.78（1H，d，J＝7.6Hz］，6.04（1H，d，J＝8.6Hz）］，另有五组偶合比较复杂的信号［δ 4.8（1H），4.34（1H），3.87（2H），3.15

* 国家自然科学基金资助项目 39300012
** 现址为昆明医学院药学系，昆明，650031，*** 贵州中医学院九六届毕业实习生
1998－05－05 收稿，1998－07－27 接受发表

(2H), 2.72 (2H), ^{13}C NMR 谱发现高场部分有 1 个甲基 [δ20.64], 3 个亚甲基 [δ37.44, 38.41, 64.60), 低场部分有 1 个苯甲酰胺基 [δ (167.16 (s), 133.78 (s), 131.76 (d), 127.05 (d), 126.63 (d), 两个单取代苯环 [δ 136.78 (S), 136.66 (s), 127~130 (d, 8 个 C)] 和两个羰基 [δ 170.61 (S), 170.46 (S)], 从^1H COSY 谱中发现 [δ 4.87 (1H) 与 [δ 6.78 (NHCO), 3.15 (2H) 分别有相关信号, 而 [δ 4.34 (1H) 与 [δ 6.04 (NHCO), 3.87 (2H), 2.72 (2H) 分别有相关信号, 从以上数据分析可以判断分子由如下部分组成:

由质谱碎片峰 m/z 252 可知苯甲酰基与苯丙氨酸残基连在一起。

考虑到此化合物由两个苯丙氨酸组成的衍生物, 我们假定它来源于天然常见 L 型苯丙氨酸, 而且二者以肽键相连, 以此为目标化合物进行了合成, 合成路线如下:

O HN CH_3CO O NH O

COOH NH_2 $SOCl_2$ CH_3OH $COOCH_3$ NH_2 $NaBH_4$ OH NH_2

COOH NH_2 + COCl NaOH COOH NH O

COOH NH O + OH NH_2 DCC O NH OH NH O

O NH OH NH O Ac_2O Py O NH OAc NH O

合成所得产物核磁共振氢谱和质谱与天然产物一致, $[\alpha]_D^{21.3} = -37.47$。(0.387, $CHCl_3$), 比旋较天然产物的略低, 当为合成中 DCC 缩合一步引起部分消旋所致 (Goodman

et al，1964)，文献调查证明化合物 I 与 asperglaucide 为同一化合物（Cox *et al*，1976)。

2 实验部分

熔点用 Kofler 显微熔点仪测定，温度未经较正；红外光谱用 IR－450 型分光光度仪测定（KB 压片)，质谱仪为 Finnigan－4510 型 EI，70eV；^{1}H，^{13}C NMR 谱由 Bruker AM－400 型核磁共振仪测定，以 $CDCl_3$ 为溶剂，TMS 为内标；旋光度用 WAG－6 型自动旋光仪测定，各项光谱数据均由昆明植物研究所物理分析仪器组测定。层析用硅胶为青岛海洋化工厂生产，植物材料购自昆明市药材公司。

紫菀根 3.9 kg，丙酮回流提取 3d，提取液减压浓缩得 145 g 提取物，混悬于水中后用乙酯，正丁醇萃取，乙酯部分减压浓缩得 52 g 浸膏，经硅胶柱层析，氯仿－甲醇梯度洗脱至 8:2，将盐酸水解后对茚三酮显色部分 27 g 继续用硅胶柱层析，丙酮－石油醚梯度洗脱（2:8→4:6)，将盐酸水解茚三酮显色部分 5.5 g 用 MPLC 分离，丙酮－石油醚（2:8）洗脱，再将盐酸水解茚三酮显色部分 1.7 g 用 MPLC 分离，丙酮－环己烷洗脱（3:2)，得化合物 I，经药理初筛发现该化合物有钙拮抗活性。

化合物 I（60 mg，0.0015%)，白色针晶，（$27H_{28}N_2O_4$，$[\alpha]_D^{24.2}$＝－39.36CO，47，$CHCl_3$)，mp 185～189℃，$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3310，1720，1653，1624，1523，1253，742，692。ET－MSm/z（%)；444 $[M]^+$（27)，384（6)，353（20)，311（20)，269（43)，252（100)，224（91)，172（36)，131（47)，105（99)，91（69)，77（88)，65（29)。^{1}H NMR δ：4.87（1H，m，H－2)，3.15（2H，m，H－3)，6.78（1H，d，J＝7.6Hz，NHCO（Φ)，2.72（2H，m，H－1')，4.34（1H，m，H－2')，3.87（2H，m，H－3')，6.04（1H，d，J＝8.5Hz，NH－phenylanyl)，7.69（2H，d，J＝8.0Hz，H3'，7")，7.42（2H，t，J－8.0Hz，4"，6")，7.5（1H'，t，L＝8.0Hz，H－5")，2.00（3H，s，$COCH_3$)，7.0～7.3（10H，H－5～9，(5'－9')。 ^{13}C NMR δ 170.55（C－1)，54.9d（C－2)，38.4t（C－3)，136.85（C－4)，128.6a（C－5，9)，129.3d（C－6，8)，127.1d（C－7)，64.6t（C－1')，49.5d（C－2')，37.4t（C－3')，136.7s（C－4')，128.5d（C－5'，9')，129.1d（C－6'，8')，127.1（C－7')，170.6s（$COCH_3$)，20.6q（$COCH_3$)，167.2s（C－1")，133.8s（C－2")，127.1d（C－3"，7")，126.6d（C－4"，6")，131.8d（C－5")。

3 合成

将 5.5 mL 甲醇冰盐浴冷却，滴加 0.6 mL $SOCl_2$，加入 1.080 g 苯丙氨酸，室温搅拌 2.5 h，70～80℃回流 30 min，蒸除大部分甲醇。加 3.5 mL 甲醇，再加 18 mL 乙醚，析出大量结晶，置冰浴中冷却，抽滤得 1.072 g 苯丙氨酸甲酯盐酸盐，产率 76%，EI－MS m/z（%)，179 $[M-1]^+$（4)，120 $[179-COOCH_3]^+$（96)，03 $[120-NH_3]^+$（27)，91 $[C_6H_5CH_2]^+$（51)，88 $[179-C_6H_5CH_2]^+$（100)，77 $[91-CH_2]^+$（27)，65 $[77-C]^+$（29)。

将 894 mg $NaBH_4$ 溶于 13 mL 水，冰盐浴冷却，滴加 1.197 g 苯丙氨酸甲酯盐酸盐的 10 mL 水溶液，搅拌至冰浴融化后置冰箱中，3 天后滤除反应液中析出的结晶，结晶用乙酸乙酯洗，反应液用乙酸乙酯萃取 5 次，合并乙酸乙酯液，盐水洗酯层一次，然后无水硫酸

钠干燥，2 h 后滤除无水硫酸钠，再加入新无水硫酸钠干燥，3 d 后滤除无水硫酸钠，减压蒸馏，得苯丙氨醇针晶 433 mg，产率 55%，FAB – MS m/z（%）：152 $[M+1]^+$（100），134 [M – OH 或 $M-NH_3]^+$（6），117 $[134-NH_3]^+$（13），91 $[C_6H_5CH_2]^+$（37）。

将 622 mg L – 苯丙氨酸溶于 2 mL 2 mol/L NaOH 溶液中，冰盐浴冷至 – 5℃搅拌下加 0.46 mL 苯甲酰氯和 2mL 2 mol/L NaOH，冰盐浴温度从 – 5℃逐渐长升至室温，出现大量白色结晶，加 0.7 mL 浓盐酸中和至酸性置冰箱过夜，抽滤，结晶用冰水洗至 pH5 ~ 6，干燥，得 N – 苯甲酰 – 苯丙氨酸 0.991 mg，产率 98%，EI – MS m/z（%）：269 $[M^+]$（15），251 $[M-H_2O]^+$（10），225 $[M-CO_2]^+$（18），148 $[C_6H_5CONH_2]^+$（67），105 $[C_6H_5CO]^+$（100），91 $[C_6H_5CH_2]^+$（60），77 $[C_6H_5]^+$（82），65 $[C_5H_5]^+$（28）。

将 233 mg N – 苯甲酰苯丙氨酸和 131 mg 苯丙氨醇溶于 3 mL 乙酸乙酯，加 180 mg Dec，放置过夜，过滤，滤液减压浓缩至干，得 483 mg 淡黄胶状固形物，柱层析纯化后测 ^1H NMR 谱和质谱。EI – MS m/z（%）：402 $[M]^+$（33），384 $[M-H_2O]^+$（6），311 $[M-CH_5CO]^+$（27），252（85），224（100），92（73），^1H NMR δ：8.01（1H，d，J = 8.0Hz，NHCO），7.51（1H，d，J = 8.0Hz，NHCO），7.64（2H，d，J = 7.4Hz，H – 3"，7"），7.42（1H，t，d = 7.4Hz，H – 5"），7.29（2H，t，J = 7.4Hz，H – 4"，6"），7.0 – 7.25（10H，m，H – 5 ~ 9，5' ~ 9'），4.94（1H，m，H – 2），4.24（1H，m，H – 2'），3.97（1H，brs，OH），3.61（1H，m，H – 1'），3.42（1H，m，H – 1'），2.66（2H，m，H – 3'）。

将所得固形物用常法乙酰化，所得产物经柱层析分离得一针状结晶，其 ^1H，^{13}C NMR 及 EI – MS 均与化合物 I 一致，$[\alpha]_D^{21.3} = -37.470$（0.38，$CHCl_3$）。

参考文献

邹澄，郝小江，陈昌祥等，1992. 小红参的抗癌环已肽和乔木烷型三新成分. 云南植物研究，**14**（1）：114 ~ 114

邹澄，张荣平，孙晓豫等，1998. 攀枝钩藤中的化学成分. 中国民族民间医药杂志，**30**：41 ~ 42

何敏，邹澄，郝小江等，1993. 小红参的新抗癌环已肽配体. 云南植物研究，**15**（4）：408 ~ 408

张荣平，邹澄，何敏等，1997. 瓦草中的三个新环肽. 云南植物研究，**19**（3）：304 ~ 310

张荣平，邹澄，谭宁华等，1998. 王不留行环肽研究. 云南植物研究，**20**（1）：105 ~ 112

Cox R E，Chexal K K，Holker J S E，1976. The biosynthesis of fungal metabolites. Part V. Identification of N – benzoyl – phenylalanyl – l – phenylalaninol acetate，a metabolite of *Aspergillus glaucus*. *J C S Perkin I*，578 ~ 580

Goodman M，Livine L，1964. Peptide synthesis via active esters. IV. Racemization and ringopening reactions of optically active oxazolones，*J Am Chem Soc*，**86**：2918 ~ 2922

He M，Zou C，Hao X J *et al*，1993. New antitumor glycocyclohexapeplide from *Rubia yunnanensis*. *Chinese Chemical Letters*，**4**（12）：1065 ~ 1066

Zou C，Hao X J，Zhou J *et al*，1993. Antitumor glycocyclohexapeptide from *Rubia yunnanensis*. *Acta Botanica Yunnanica*，**15**（4）：399 ~ 402